PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:		(11) Internationale Veröffentlichungsnumn	ner: WO 95/24187
A61K 31/135, 9/70		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. S	September 1995 (14.09.95)

(21) Internationales Aktenzeichen:

(22) Internationales Anmeldedatum: 20. Februar 1995 (20.02.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 07 742.4

8. März 1994 (08.03.94)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL-PHARMA GMBH [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FISCHER, Wilfried [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE). KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).

(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer, Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).

PCT/EP95/00603 | (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, JP, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: PLASTER-SHAPED TRANSDERMAL SYSTEM WITH A TAMOXIFEN DERIVATIVE
- (54) Bezeichnung: TRANSDERMALES SYSTEM IN FORM EINES PFLASTERS MIT EINEM TAMOXIFEN-DERIVAT

A plaster-shaped transdermal system contains a tamoxifen derivative as well as a resorption-promoting additive for systemic application.

(57) Zusammenfassung

Ein transdermales System in Form eines Pflasters, das ein Tamoxifen-Derivat sowie ein resorptionsförderndes Additiv zur systemischen Application umfaßt.

_9524187A1_I_> BNSDOCID: <WO__

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ .	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumanien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SB	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ.	Tadschikistan
DB	Deutschland	MC	Monaco	ïĭ	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Ushekistan
FR	Frankreich	MN	Mongotei	VN	Vietnam

WO 95/24187 PCT/EP95/00603

Transdermales System in Form eines Pflasters mit einem Tamoxifen-Derivat

Das wichtigste Medikament zur Behandlung spezieller Tumorformen, insbesondere hormonabhängiger Mammatumore, ist das Antioestrogen Tamoxifen (1-(p-3-Dimethylaminoethoxiphenyl)-trans-1,2-diphenylbut-1-en). Tamoxifen ist in verschiedenen oralen Formulierungen unter verschiedenen Warenzeichen, insbesondere Novalde \mathbf{x}^{R} , im Handel. Tamoxifen wird in der Langzeitbehandlung der Tumore peroral zwischen 10 und 40 mg pro Einzeldosis verabreicht. Die Tagesdosis liegt bei 20 bis 40 mg. In der Langzeittherapie zeigt Tamoxifen jedoch gravierende unerwünschte Nebenerscheinungen, so beispielsweise die paradoxe Stimulation der Ovarien. Dieses ist ein limitierender Faktor in der Langzeitverwendung von Tamoxifen. Während der Leberpassage nach Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal entsteht aus dem Tamoxifen der wirksame Metabolit 4-Hydroxitamoxifen, der auf molekularer Basis etwa um den Faktor 100 stärker aktiv als Tamoxifen ist. Dieser Wert gründet sich auf die Publikation von Katzenellenbogen et al. (Bioactivities, Estrogen receptor interactions, and plasminogen activatorinducing activities of Tamoxifen and Hydroxytamoxifen Isomers in MCF-7 Human Brest Cancer Assays) in Cancer Research, 44 (1984) 112 - 119, zu MCF-7 Zellinien. Die zu 4-Hydroxitamoxifen isomere Substanz 3-Hydroxitamoxifen (Droloxifen) bindet ebenfalls in vitro sehr viel stärker an Estrogenrezeptoren, nämlich um den

- 2 -

Faktor 20 bis 60, als Tamoxifen selbst. Ebenso wie beim 4-Hydroxitamoxifen ist die oestrogene Wirkkomponente geringer als beim Tamoxifen, während jeweils die antioestrogene Wirksamkeit höher liegt. Die oestrogene Komponente, sowohl von Tamoxifen als auch seinen Hydroxiderivaten, ist mit der stereoisomeren E-Form verbunden, während die antioestrogene Komponente durch die Z-Form hervorgerufen wird. Die Hydroxiderivate des Tamoxifens unterliegen allerdings nach oraler Applikation, wie sie beispielsweise nach DE-C-2 807 599 vorgeschlagen wird, einer extensiven Metabolisierung in der Leber. Die Substanzen werden sehr schnell konjugiert und damit inaktiviert (Rochefort et al. (Cellular and molecular mechanism of action of antioestrogens) in J. Steroid Biochem., 19 (1983) 69 - 74).

Aufgrund der hohen Rezeptoraffinität der Hydroxitamoxifenderivate wäre der therapeutische Einsatz wünschenswert, wird jedoch durch die perorale Route aufgrund der schnellen Inaktivierung in der Leber sehr stark limitiert. Aus diesem Grunde beschreiben die EP-B-0 169 214 und EP-B-0 151 326 die topische Anwendung von 4-Hydroxitamoxifen in einem hydroalkoholischen Gel. Dieses Gel ist für die topische Applikation von 4-Hydroxitamoxifen vorgesehen. Mauvais-Jarvis et al. in Cancer Research, 46 (1986) 1521-1525 beschreiben die topische Anwendung einer alkoholischen Lösung bei 12 Patientinnen. In dieser Arbeit wurde die Verteilung radioaktiven 4-Hydroxitamoxifens in das Brustdrüsengewebe untersucht. Die Autoren fanden, daß die perkutane topische Applikation von 4-Hydroxitamoxifen zuerst zu einer hohen Retention des Wirkstoffes im estrogenrezeptorhaltigen Brustdrüsengewebe führte und der Übergang in das Plasmakompartiment sehr lange verzögert war. Nur etwa 0,5 % der applizierten Dosis wurde unverändert im Plasma wiedergefunden.

Nun ist es aber wünschenswert, im Falle von beispielsweise metastasierenden Tumoren, bei denen 4-Hydroxitamoxifen nicht jeweils topisch appliziert werden kann, eine systemische Applikationsart zur Verfügung zu stellen. Nachteilig ist die in oben genannten EP-B-Veröffentlichungen beschriebene perkutane Arznei-

form, und zwar das hydroalkoholische Gel. Solche Gele können per se nicht auf definierte Hautareale aufgetragen werden und sind während der Einwirkzeit des Geles nicht vor äußeren Einflüssen, wie Abwaschen oder Abreiben an der Kleidung, geschützt. Die Zufuhr von Wirkstoff aus solchen Gelen ist dementsprechend sehr variabel und unsicher.

Aufgabe der Erfindung ist es, für Tamoxifen-Derivate eine systemische Applikationsart zur Verfügung zu stellen.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe wird nun durch ein transdermales System in Form eines Pflasters gelöst, das ein Tamoxifen-Derivat sowie ein resorptionsförderndes Additiv umfaßt. Das Tamoxifen-Derivat wird also in Form eines Wirkstoffpflasters, eines sogenannten transdermales Systems, für die systemische Zufuhr vorgesehen. Da Tamoxifen-Derivate, wie beispielsweise 3-Hydroxytamoxifen oder 4-Hydroxytamoxifen, sehr lipophil sind, können sie ohne Zuschlagsstoffe bzw. Additive nicht die lipophile Barriere des Stratum Corneum der Haut überwinden. Um eine ausreichende systemische Zufuhr von Tamoxifen-Derivaten vorzusehen, wird daher erfindungsgemäß mindestens ein resorptionsförderndes Additiv hinzugefügt.

So kann das gewünschte Tamoxifen-Derivat erfindungsgemäß in Form einer Lösung in einem Alkohol vorgesehen werden, wobei man den Alkohol auch als Wasser/Alkohol-Gemisch einsetzen kann. Das Tamoxifen-Derivat liegt dann also in Form einer alkoholischen oder hydroalkoholischen Lösung vor, wobei es sich bei dem Alkohol um ein niedrig siedendes Alkanol mit einer Kettenlänge von 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, beispielsweise um Ethanol, oder um einen aromatischen Alkohol, beispiesweise Benzylakohol, handeln kann. Um die Hautpermeation gegenüber alkoholischen Lösungen bzw. von alkoholischen Lösungen weiter zu erhöhen, was dann erwünscht ist, wenn man möglichst kleine, praxisgerechte Transdermalsysteme anbieten möchte, kann man ferner einen Gehalt an Vitamin E oder an einem Vitamin E-Derivat vorsehen. Erfindungsgemäß wurde überraschenderweise festgestellt, daß durch Zusatz

von natürlichem Vitamin E (Copherol®) die Hautpermeation weiter gesteigert werden kann. Dieses Ergebnis ist umso überraschender, als der Zusatz von Ölsäure, 1,8-Cineol oder Phospholipiden in Mengen, die mit denen von Vitamin E vergleichbar sind, eher zu einer Abnahme der Hautpermeation in Vergleich zu reinem Ethanol führt. Dabei sind Ölsäure, 1,8-Cineol und Phospholipid als sehr wirsame Resorptionsförderer für beispielsweise Sexualhormone bekannt.

Erfindungsgemäß liegt das Tamoxifen-Derivat im transdermalen System vorzugsweise als gesättigte Lösung vor.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung wird ein transdermales System vorgesehen, das ein Pflaster mit einem Reservoir für die Lösung des Tamoxifen-Derivats ist (Pflaster vom Reservoir-Typ).

Dieses erfindungsgemäße Pflaster kann

- (a) eine lösungsundurchlässige Abdeckschickt (Backing Foil),
- (b) ein schichtartiges Element mit Hohlraum,
- (c) eine microporöse oder semipermeable Membran,
- (d) eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (e) gegebenenfalls eine abziehbare Abdeckfolie aufweisen.

Dabei kann das schichtartige Element mit Hohlraum durch die Abdeckschicht und die Membran gebildet werden.

Alternativ kann das erfindungsgemäße Pflaster

- (a) eine lösungsundurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) einen offenporigen Schaum, einen geschlossenporigen Schaum, eine gewebeartige Schicht oder eine vliesartige Schicht als Reservoir,
- (c) sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist, eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (d) gegebenenfalls eine abziehbare Abdeckfolie aufweisen.

Es versteht sich von selbst, daß die selbstklebenden Schichten mit der Wirkstofflösung kompatibel sein müssen.

Erfindungsgemäß kann die Abdeckschicht (Backing Foil) aus Polyester, Polypropylen oder Polyethylen gebildet sein, wobei die Abeckschicht (Backing Foil) eine Dicke im Bereich von 4 bis 60 und insbesondere 5 bis 50 µm besitzen kann.

Erfindungsgemäß kann die mikroporöse Membran die Geschwindigkeit, mit der die Wirkstofflösung an die Haut abgegeben wird, in
unterschiedlichem Maße kontrollieren. Dabei kann die Porengröße
so gestaltet sein, daß die Wirkstofflösung lediglich durch Oberflächenspannung am Ausfließen aus dem Reservoir gehindert, aber
keine Freisetzungskontrolle bewirkt wird. Sie kann aber auch mit
solch kleinen Poren versehen sein, daß eine gezielte Beeinflussung der Diffusionsgeschwindigkeit der Lösung aus dem Reservoir
hervorgerufen wird.

Erfindungsgemäß kann die Membran aus einem inerten Polymeren bestehen, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon.

Mit den genannten selbstklebenden Schichten kann das gesamte therapeutische System auf die Haut aufgeklebt werden.

Nachstehend wird die Erfindung durch Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in 96-proz. Ethylalkohol wird in einer modifizierten Franzzelle auf die exzidierte Haut von Nacktmäusen gegeben. Es wird kontinuierlich die durch $2.5\,\mathrm{cm^2}$ permeierende Menge Wirkstoff in das Akzeptormedium (Phosphatpuffer pH = 5.5) mittels HPLC gemessen. Die in 48 Stunden permeierte Menge beträgt ca. 400 µg.

Beispiel 2

In oben beschriebener modifizierter Franzzelle wird eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in Benzylalkohol untersucht. Die in 48 Stunden permeierte Substanzmenge beträgt ebenfalls etwa 400 µg.

Beispiel 3

In der Diffusionsapparatur gemäß Beispiel 1 wird eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in einem Gemisch von Ölsäure (10 %) und Ethanol (90 %) untersucht. Die in 48 Stunden permeierte Substanzmenge beträgt etwa 150 μg .

Beispiel 4

Es wird eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in einem Gemisch aus Phospholipid (Phospholipon 80; 25 %) und Ethanol (75 %) untersucht. Die in 48 Stunden permeierte Substanzmenge beträgt ca. 40 μg .

Beispiel 5

Eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in einem Gemisch aus natürlichem Vitamin E (Copherol F 1300; 10 %) und Ethanol (90 %) wird in der Diffusionszelle nach Beispiel 1 untersucht. Die in 48 Stunden diffundierte Substanzmenge beträgt ca. 1200 μ g.

Beispiel 6

Ein transdermales therapeutisches System vom Reservoirtyp, enthaltend eine gesättigte Lösung von 4-Hydroxitamoxifen in 90 % Ethanol und 10 % Vitamin E, welches durch eine microporöse Membran, enthaltend 28 % EVA (Typ MSX1154P), und eine Schicht eines selbstklebenden Haftklebers (Typ Cotran Nr. 9871) (beide 3M

WO 95/24187 - 7 - PCT/EP95/00603

Medica, D-Borken) zur Hautseite abgeschlossen wurde, zeigt in der Franzdiffusionszelle gemäß Beispiel 1 an der Haut nackter Mäuse eine in 48 Stunden permeierte Hydroxitamoxifenmenge von etwa 350 µg. In diesem Fall stellt die microporöse Membran ein Steuerelement dar, da die pro Zeit permeierte Substanzmenge etwa um den Faktor 2 niedriger liegt als die bei der Haut selbst.

Beispiel 7

Es wurden mehrere Versuche mit einem östrogen-abhängigen Mamma-Human-Tumor vom Typ MAXF NCF7/10 durchgeführt, den man an Nacktmäusen anwachsen ließ. Als Wirkstoff diente z-4-Hydroxytamoxifen. Einzelheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Versuch 1: Kontrolle ohne z-4-Hydroxytamoxifen-Verabreichung.

Versuche 2 und 3 (Vergleiche): Bei diesen Versuchen wurde der Wirkstoff in Olivenöl subcutan appliziert.

Versuche 4 und 5 (Erfindung): Für diese Versuche wurden Pflaster (TTS vom Reservoirtyp) gemäß Beispiel 6 verwendet, bei denen der Wirkstoff in 96-proz. Ethanol unter Zusatz von 10 % Vitamin E (Copherol F1300) vorlag. Bei Versuch 4 wurde das Pflaster transdermal im Nackenbereich der Versuchstiere und bei Versuch 5 topisch auf den Tumor aufgebracht.

Versuch 6 (Vergleich): Bei diesem Versuch wurde der Wirkstoff peroral verabreicht.

Die perorale Wirkstoffgabe stellt zur Zeit die Standardtherapie bei Mammakarzinomen dar. Eine Gegenüberstellung von Versuch 6 mit Versuchen 2 bis 5 zeigt jedoch, daß die perorale Applikation allen anderen Applikationen unterlegen ist, wobei zu berücksichtigen ist, daß bei Versuch 6 die 100-fache Dosis gegenüber Versuchen 3 bis 5 und die 10-fache Dosis gegenüber Versuch 2 eingesetzt wurde.

- 8 -

Eine Gegenüberstellung der Versuche 3 und 4 zeigt ferner, daß die transdermale Gabe (Versuch 4) der subkutanen Gabe (Versuch 3) ebenbürtig ist. Beide Versuche zeigen (bezogen auf Dosis/kg Körpergewicht) eine etwa 100-fach stärkere Wirksamkeit als die perorale Wirkstoffgabe. Schließlich zeigt eine Gegenüberstellung der Versuche 3 und 5, daß die topische Applikation eine etwa 10-fach stärkere Wirksamkeit als die subkutane Gabe liefert.

Tabelle 1: Antitumoreffekt von z-4-Hydroxytamoxifen auf den subkutan wachsenden Humantumor MAXF NCF7/10 bei unterschiedlicher Verabreichung

Versuch	Therapie	Dosis [mg/kg	Route	c	mittleres	mittleres relatives Tumorvol. [%]	Tumorvol.	[%	Zeit bis	Zeit bis Tumorvol.
		Maus Tagl			Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	200 % (Tage)	400 % (Tage)
-	Kontrolle			5	185,5	285.0	533.7	601 5	a	17.0
2	240HTAM	10	SC	ιO		237.5	356 5	0 700) ·	711
ო	Z40HTAM		၁၄	Ŋ		273.5	0 to 00	_	7,0	7,4
4	Z40HTAM	-	trans	ß		256,9	577.3	557 5	2 -	6,12
ις.	Z40HTAM	_	top	2	164,4		352.1	345.7	- 10 0 0	32 9
9	TAM	100	od Od	S	158,9	326,7	467,6	466,5	8,7	17,6

transdermal im Nackenbereich subkutan 11 # trans သွ

topisch, auf den Tumor 11 top 8

peroral 11

z-4-Hydroxytamoxifen 11 240HTAM TAM

Tamoxifencitrat 11

Anzahl Tiere

Patentansprüche

- 1. Transdermales System in Form eines Pflasters, umfassend ein Tamoxifen-Derivat sowie ein resorptionsförderndes Additiv.
- 2. Transdermales System nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch 3-Hydroxytamoxifen und/oder 4-Hydroxytamoxifen als Tamoxifen-Derivat.
- 3. Transdermales System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Tamoxifen-Derivat in Form einer Lösung in einem Alkohol als resorptionsförderndes Additiv vorliegt.
- 4. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol als Wasser/Alkohol-Gemisch vorliegt.
- 5. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch ein niedrigsiedendes Alkanol, insbesondere ein C_{1-8} -Alkanol, wie Ethanol, oder einen aromatischen Alkohol, wie Benzylalkohol, als resorptionsförderndes Additiv.
- 6. Transdermales System nach einem der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Tamoxifen-Derivat als gesättigte Lösung vorliegt.

- 7. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Vitamin E oder an einem Vitamin E-Derivat.
- 8. Transdermales System nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale System ein Pflaster mit einem Reservoir für die Lösung des Tamoxifen-Derivats ist (Pflaster vom Reservoir-Typ).
- 9. Transdermales System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch
- (a) eine lösungsundurchlässige Abdeckschickt (Backing Foil),
- (b) ein schichtartiges Element mit Hohlraum,
- (c) eine microporöse oder semipermeable Membran,
- (d) eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (e) gegebenenfalls eine abziehbare Abdeckfolie.
- 10. Transdermales System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das schichtartige Element mit Hohlraum durch die Abdeckschicht und die Membran gebildet wird.
- 11. Transdermales System nach Anspruch 8, gekennzeichnet durch
- (a) eine lösungsundurchlässige Abdeckschicht (Backing Foil),
- (b) einen offenporigen Schaum, einen geschlossenporigen Schaum, eine gewebeartige Schicht oder eine vliesartige Schicht als Reservoir,
- (c) sofern die Schicht gemäß (b) nicht selbstklebend ist, eine selbstklebende Schicht (Haftschicht) und
- (d) gegebenenfalls eine abziehbare Abdeckfolie.
- 12. Transdermales System nach Anspruch 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Abdeckschicht (Backing Foil) aus Polyester, Polypropylen oder Polyethylen gebildet ist.
- 13. Transdermales System nach Anspruch 12, gekennzeichnet durch eine Abdeckschicht (Backing Foil) mit einer Dicke im Bereich von 4 bis 60 und insbesondere 5 bis 50 μ m.

WO 95/24187 PCT/EP95/00603

14. Transdermales System nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus einem inerten Polymeren besteht, insbesondere Polypropylen, Polyvinylacetat oder Silikon.

DURTOTIN - WAT 052410781 1 -

Int ional Application No

PCT/EP 95/00603 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/135 A61K9/ A61K9/70 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 **A61K** Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Y WO,A,85 03228 (P. MAUVAIS-JARVIS ET AL.) 1 1-14 August 1985 cited in the application see claims 1,2,6,7see page 5, line 1 - line 6 EP,A,O 240 131 (IMPERIAL CHEMICAL 1-14 INDUSTRIES PLC) 7 October 1987 see claims see page 3, line 7 - line 33 see page 4, line 1 - line 15 see examples 3-5 -/--Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex. X * Special categories of cited documents: T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance invention 'E' earlier document but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report 2 1. 06. 95 12 June 1995 Name and mailing address of the ISA Authorized officer European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl. Scarponi, U Fax: (+31-70) 340-3016

Form PCT/ISA/210 (recond thest) (July 1992)

L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inu ional Application No PCT/EP 95/00603

		PCT/EP 95/00603	
	uon) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
Y	WO,A,93 12744 (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS,U.S.A.) 8 July 1993 see claims 9-11,14 see page 5, line 23 - line 36 see page 10, line 30 - line 37 see page 11, line 1 - line 37 see page 12, line 1 - line 6	1-14	
Υ	EP,A,O 287 690 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO.) 26 October 1988 see claims 1,6 see page 3, line 38 - line 41 see page 8, line 51 - line 58 see page 9, line 1 - line 16	1-14	
P,Y	GB,A,2 273 873 (THE UNIVERSITY OF SHEFFIELD,U.K.) 6 July 1994 see claims 1,4-7 see page 6, line 5 - line 14	1-14	
A	US,A,4 198 435 (D.N.RICHARDSON) 15 April 1980 cited in the application see the whole document	1-14	

1

Form PCT/ISA/219 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Interior on al Application No.
PCT/EP 95/00603

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8503228	01-08-85	FR-A- 2558373 DE-A- 3485581 EP-A,B 0151326 EP-A,B 0169214 JP-T- 61500914 US-A- 4919937	26-07-85 16-04-92 14-08-85 29-01-86 08-05-86 24-04-90
EP-A-0240131	07-10-87	AU-B- 603561 AU-A- 6857887 CA-A- 1295946 DE-A- 3705894 DE-A- 3781182 ES-T- 2051733 GB-A,B 2188547 IE-B- 59568 JP-A- 62246515 US-A- 4851433	22-11-90 27-08-87 18-02-92 27-08-87 24-09-92 01-07-94 07-10-87 09-03-94 27-10-87 25-07-89
WO-A-9312744	08-07-93	US-A- 5229130 AU-B- 3247293 CA-A- 2126214 EP-A- 0617600	20-07-93 28-07-93 08-07-93 05-10-94
EP-A-0287690	26-10-88	AU-B- 607198 AU-A- 1379888 CA-A- 1305972 JP-A- 1045347 KR-B- 9410274 US-A- 4973755	28-02-91 20-10-88 04-08-92 17-02-89 22-10-94 27-11-90
GB-A-2273873	06-07-94	NONE	
US-A-4198435	15-04-80	GB-A- 1560274 AU-B- 515458 AU-A- 3319078 BE-A- 864359 DE-A- 2807599 FR-A,B 2381525 JP-C- 1488695 JP-A- 53107425	06-02-80 02-04-81 16-08-79 28-08-78 31-08-78 22-09-78 23-03-89 19-09-78

Form PCT/ISA/218 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte mal Application No

PCT/EP 95/00603 Patent document **Publication** Patent family member(s) Publication cited in search report date US-A-4198435 JP-B-63039567 05-08-88 NL-A-7801739 30-08-78

Form PCT/ISA/210 (petent family annex) (July 1992)

In bonales Aktonzeichen
PCT/EP 95/00603

			,
A. KLASS IPK 6	SIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K31/135 A61K9/70		
Nach der II	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen	Klassifikation und der IPK	
	ERCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 6	rter Mindestprüfstoff (Klassofikationssystem und Klassofikationssym A61K	nbole)	
Recherchie	rte aber meht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen,	soweit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank ((Name der Datenbank und evil. verwendete	Suchbegriffe)
C. ALS W	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Ange	abe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO,A,85 03228 (P. MAUVAIS-JARVIS 1. August 1985 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,6,7 siehe Seite 5, Zeile 1 - Zeile 6		1-14
Y	EP,A,O 240 131 (IMPERIAL CHEMICA INDUSTRIES PLC) 7. Oktober 1987 siehe Ansprüche siehe Seite 3, Zeile 7 - Zeile 3 siehe Seite 4, Zeile 1 - Zeile 1 siehe Beispiele 3-5	3	1-14
		-/	
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie	
Besondere 'A' Veröffe aber ni 'E' älteres l Anmel 'L' Veröffe	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : mitichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzuschen ist Dolument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist mtlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-	T Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht Amneldung nicht kollidiert, sondern nur Erfindung zugrundeliegenden Prinzips o Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeut kann allein aufgrund dieser Veröffentlich	worden ist und mit der r zumVerständnis des der ider der ihr zugrundeliegenden ning: die beanspruchte Erfindung
anderer soll od ausgefü 'O' Veröffe eine Be	entlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	erfinderischer Tätinbeit hamsband bassa	htet werden ung: die beanspruchte Erfindung eit beruhend betrachtet einer oder mehreren anderen Verbindung gebracht wird und
dem be	ntlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist Abschlusses der internationalen Recherche	"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	Patentfamilie ist
	2. Juni 1995	Absendedatum des internationalen Rech	1. 06. 95
Name und P	Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	1. 00. 33
	NL - 2280 HV Rijswijk Td. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Scarponi, U	

Formbiatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

Int nonales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00603

	ng) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommend	en Teile	Betr. Anspruch Nr.
	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommend	en Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y			
	WO,A,93 12744 (CYGNUS THERAPEUTIC SYSTEMS,U.S.A.) 8. Juli 1993 siehe Ansprüche 9-11,14 siehe Seite 5, Zeile 23 - Zeile 36 siehe Seite 10, Zeile 30 - Zeile 37 siehe Seite 11, Zeile 1 - Zeile 37 siehe Seite 12, Zeile 1 - Zeile 6		1-14
Y	EP,A,O 287 690 (HEUMANN PHARMA GMBH & CO.) 26. Oktober 1988 siehe Ansprüche 1,6 siehe Seite 3, Zeile 38 - Zeile 41 siehe Seite 8, Zeile 51 - Zeile 58 siehe Seite 9, Zeile 1 - Zeile 16		1-14
P,Y	GB,A,2 273 873 (THE UNIVERSITY OF SHEFFIELD,U.K.) 6. Juli 1994 siehe Ansprüche 1,4-7 siehe Seite 6, Zeile 5 - Zeile 14.		1-14
A	US,A,4 198 435 (D.N.RICHARDSON) 15. April 1980 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument		1-14

Formblett PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Bistt 2) (Juli 1992)

Angaben zu Veroffentlichungen, die zur seihen Patentfamilie gehören

Int aonales Aktenzeichen
PCT/EP 95/00603

			101/27	33/00003
Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		ed(er) der ntfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8503228	01-08-85	FR-A-	2558373	26-07-85
		DE-A-	3485581	16-04-92
		EP-A,B		14-08-85
		EP-A,B	0169214	29-01-86
		JP-T-	61500914	08-05-86
		US-A-	4919937	24-04-90
EP-A-0240131	07-10-87	AU-B-	603561	22-11-90
		AU-A-	6857887	27-08-87
		CA-A-	1295946	18-02-92
		DE-A-	3705894	27-08-87
		DE-A-	3781182	24-09-92
		ES-T-	2051733	01-07-94
		GB-A,B	2188547	07-10-87
		IE-B-	59568	09-03-94
		JP-A-	62246515	27-10-87
		US-A-	4851433	25-07-89
WO-A-9312744	08-07-93	US-A-	5229130	20-07-93
		AU-B-	3247293	28-07-93
		CA-A-	2126214	08-07-93
		EP-A-	0617600	05-10-94
EP-A-0287690	26-10-88	AU-B-	607198	28-02-91
		AU-A-	1379888	20-10-88
		CA-A-	1305972	04-08-92
		JP-A-	1045347	17-02-89
		KR-B-	9410274	22-10-94
		US-A-	4973755	27-11-90
GB-A-2273873	06-07-94	KEINE		
US-A-4198435	15-04-80	GB-A-	1560274	06-02-80
		AU-B-	515458	02-04-81
		AU-A-	3319078	16-08-79
	•	BE-A-	864359	28-08-78
		DE-A-	2807599	31-08-78
		FR-A,B	2381525	22-09-78
		JP-C-	1488695	23-03-89

Formblatt PCT/ISA/218 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP 95/00603

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) de Patentfamilie	r	Datum der Veröffentlichung	
US-A-4198435		JP-B- 630 NL-A- 78	39567 301739	05-08-88 30-08-78	
					٠
		•			
·					
·					

Pormblett PCT/ISA/218 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)